

DUPILUMAB: UM NOVO ALIADO PARA O TRATAMENTO DA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA?

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.031-054>

Lara Zaccarelli Rubira

Estudante do 5º ano de medicina da Faculdade de Medicina do ABC

Marcela Pereira Romão

Estudante do 5º ano de medicina da Faculdade de Medicina do ABC

Ethel Zimberg Chehter

Orientadora

Doutora em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e professora titular da disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina do ABC

RESUMO

INTRODUÇÃO: a esofagite eosinofílica é uma doença crônica e imunomediada do trato gastrointestinal, resultante da interação entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos do paciente acometido. O quadro clínico caracteriza-se pela disfunção esofágica, que pode apresentar-se enquanto disfagia, dor precordial, dor abdominal superior ou impactação alimentar. O tratamento visa a melhora dos sintomas clínicos e a prevenção da progressão da doença e das complicações subseqüentes. Nesse contexto, os imunobiológicos são terapias emergentes e promissoras, sendo o Dupilumab o primeiro tratamento específico aprovado pelo FDA. Ele é um anticorpo monoclonal IgG4, que tem como alvo de ação a IL-4R alfa e, a partir disso, reduz a transforilação de proteínas, a transcrição e a resposta regulada por T helper 2. O objetivo desta revisão sistemática é avaliar a eficácia desse fármaco no tratamento da esofagite eosinofílica, em comparação com as opções já disponíveis no mercado. **MÉTODO:** foram realizadas pesquisas no PubMed utilizando as palavras-chave “eosinophilic esophagitis dupilumab” e “dupilumab treatment esophagitis eosinophilic”. Obteve-se 60 resultados, a princípio, mas, após a exclusão por título e resumo, e por texto completo, 14 artigos foram incluídos. **RESULTADO:** todos os artigos analisados demonstraram melhora dos pacientes em uso de Dupilumab, sendo que 13 deles apontaram redução da contagem de eosinófilos, 8 mostraram melhora clínica dos sintomas, 8 indicaram melhora histológica, 7 denotaram melhora do padrão endoscópico, de acordo com a Referência Endoscópica para Esofagite Eosinofílica, e 4 indicaram redução da pontuação do Questionário de Sintomas de Disfagia (QSD). **DISCUSSÃO:** a esofagite eosinofílica é uma doença rara, mas com potencial de progressão, interferindo negativamente na qualidade de vida do paciente. Assim, como a atual terapia medicamentosa é inespecífica, o uso do Dupilumab apresenta-se como uma solução inovadora e otimista para o futuro, porque modifica o entendimento do manejo da doença, amplia as opções terapêuticas e melhora o prognóstico. **CONCLUSÃO:** o uso de Dupilumab no tratamento da esofagite eosinofílica demonstrou ser eficaz. Porém, para que o tratamento seja bem estabelecido no que diz respeito às doses utilizadas, à frequência de administração e à monitorização longitudinal, ainda se demandam mais estudos.

Palavras-chave: Dupilumab. Esofagite eosinofílica. Imunobiológico.

1 INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO

As enfermidades eosinofílicas gastrointestinais (*eosinophilic GI disorders*, ou EGIDs, na sigla em inglês) são doenças crônicas e imunomediadas, caracterizadas pela inflamação desencadeada pelos eosinófilos ao longo do trato gastrointestinal, sem que haja uma causa conhecida para esta eosinofilia, como seria o caso de reações a drogas, infecções parasitárias ou malignidade, por exemplo. A este quadro, associam-se sintomas relacionados ao trato gastrointestinal, o qual é primeiramente afetado. Este grupo de doenças inclui a esofagite eosinofílica (EoE), a gastrite eosinofílica (EG), a enterite eosinofílica e a colite eosinofílica (EC). Quando há acometimento de mais de um segmento do trato gastrointestinal, trata-se da chamada gastroenterite eosinofílica [1].

A esofagite eosinofílica é a mais prevalente e estudada, de modo que há mais informações em relação ao diagnóstico e ao tratamento. Estudos vêm sugerindo que esta patologia resulta da interação entre os fatores genéticos, como polimorfismos, os fatores de risco ambientais (como a dieta) e os fatores de defesa do sistema imunológico do paciente acometido [1].

Em pacientes hígidos, os eosinófilos estão presentes, em pequenas quantidades, em vários tecidos do trato gastrointestinal, além de baço, linfonodo, timo e tecido adiposo. A infiltração eosinofílica só foi associada à desgranulação no trato gastrointestinal, no entanto. A quantidade de eosinófilos aumenta progressivamente da parte proximal para a distal do intestino. Em biópsia de ratos, os eosinófilos são normalmente encontrados na lâmina própria do estômago, do intestino, do ceco e do cólon, mas não na lâmina de Peyer ou em localizações intraepiteliais. Todavia, a diferença, entre condições inflamatórias e não inflamatórias, está na concentração de citocinas ligadas ao linfócito T Helper 2 [1].

1.2 EPIDEMIOLOGIA

A incidência das enfermidades eosinofílicas gastrointestinais não foi calculada com precisão, mas estima-se que haja uma pequena epidemia dessas doenças, nas últimas décadas. A prevalência é de aproximadamente 0,1 a 0,2 para cada 10.000 pessoas, sendo que a esofagite eosinofílica é a segunda causa mais comum de esofagite crônica [1]. Uma metanálise estimou uma prevalência geral agrupada de esofagite eosinofílica de 22,7 para 100.000 (IC 95%, 12,4–36,0), com uma taxa mais alta em adultos (43,4/100.000; IC 95%, 22,5–71,2) do que em crianças (29,5/100.000; IC 95%, 17,5–44,7) [2].

A esofagite eosinofílica foi descrita pela primeira vez no final da década de 1970, mas a doença, da forma como é definida hoje, só ficou conhecida em meados de 1990. Atualmente, é um achado razoavelmente comum na clínica e na endoscopia e representa uma das principais causas de morbidade gastrointestinal superior. Com a recente introdução do Consórcio de Enfermidades Eosinofílicas Gastrointestinais (CEGIR), foi possível estimar a prevalência de esofagite eosinofílica nos EUA, a

qual é de aproximadamente 39 a 56,7 casos para cada 100.000 pessoas, podendo chegar até 105 ou 150 casos [1]. Trata-se, portanto, de uma doença rara, apesar do referido aumento da prevalência, nas últimas duas décadas.

Um relatório sugeriu um aumento de incidência de 40%, em um período de 4 anos, entre 2000 e 2003 [3]. É provável que este aumento de incidência não seja apenas por conta do maior reconhecimento da doença, a partir da realização de endoscopia com biópsia, já que vários estudos sugerem que esta elevação de incidência não supera o aumento relativamente pequeno na realização de biópsias [4]. Portanto, pode haver fatores genéticos e ambientais relacionados. Trata-se, dessa forma, de um problema de saúde global, identificado na Austrália, no Brasil, na Inglaterra, na Itália, em Israel, no Japão, na Espanha e na Suíça. Ainda não há relatos da doença na África Subsaariana ou na Índia [5].

A esofagite eosinofílica é detectada em 2,4 a 6,6% dos pacientes submetidos à endoscopia por qualquer indicação [6], enquanto, em pacientes com disfagia, estas taxas sobem para 12 a 23% [7]. Nesse mesmo contexto, em pessoas com impactação do bolo alimentar esofágico, a taxa de identificação é de 50%, sendo que esta é a causa mais frequente de tal achado, nos serviços de emergência [8].

Trata-se de uma patologia mais comum em pacientes do sexo masculino, com evidências de atopia. A relação entre homens e mulheres afetados é de 3 para 1 [9]. Um estudo realizado nos Estados Unidos sugeriu um aumento de prevalência constante com a idade, até atingir um valor máximo entre 30 e 44 anos; depois, a prevalência diminuiu consideravelmente. [10]

1.3 ETIOPATOGENIA

A etiopatogenia da esofagite eosinofílica ainda é mal compreendida, mas alergias alimentares têm sido implicadas como fator contribuinte principal [1]. Nesse sentido, a maioria dos pacientes apresenta evidências de alergia alimentar e sensibilização a aeroalérgenos, identificados por prick testes e/ou testes de alérgeno-IgE específicos [1]. Há também uma relação entre inflamação eosinofílica do esôfago com inflamação pulmonar, presença de rinite alérgica, hipersensibilidade a grama e atopia [1].

Além disso, há indícios de forte componente familiar e fatores genéticos envolvidos, com aumento do risco de desenvolvimento de EEO em parentes de primeiro grau e na presença de certos genes, como TSLP, CAPN14, EMSY e eotaxin-3 [11]. Nesse contexto, o estudo de ALEXANDER detectou que gêmeos monozigóticos têm uma concordância de doença em 44%, o que representa um aumento de 2 vezes quando comparado com gêmeos dizigóticos, revelando um componente genético complexo [12]. Essa etiologia complexa é devido ao efeito de múltiplos loci genéticos, que afetam a expressão genética, levando a alterações estruturais e fisiológicas na função das células epiteliais e

imunitárias, aumentando o risco de desenvolver a doença, com contribuições de fatores genéticos e exposições ambientais [13].

Tais exposições estão mais relacionadas a fatores ambientais desconhecidos no início da vida, bem como ao uso de antibióticos durante a infância e à alimentação com fórmula [13]. Também há estudos que mostram um aumento do risco de desenvolver EEO quando há associação com fatores pré-natais e intraparto, como trabalho de parto prematuro, febre materna e parto cesárea [13]. Ademais, outros fatores que podem contribuir para o aumento da incidência de EEO são: a diminuição da frequência de infecção por *H. pylori*, bactéria que aumenta as populações de Th1 e Th17, regulando negativamente Th2; a doença do refluxo gastroesofágico, que leva à lesão das junções intraepiteliais, causando maior permeabilidade alérgica no epitélio esofágico; e a hipótese de higiene e disbiose bacteriana, relacionando uma menor incidência de infecções e exposição bacteriana à alteração da microbiota e permeabilidade epitelial [1]. Em contrapartida, ter um animal de estimação peludo durante a infância foi associado à diminuição do risco de desenvolvimento da doença [13].

1.4 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da esofagite eosinofílica envolve majoritariamente a interação entre a imunoglobulina E (IgE) e o linfócito T-helper tipo 2, mas também inclui a participação de alérgenos, citocinas (como IL-5 e IL-3), micro RNA e quimiocinas (como eotaxinas), além da perda da barreira funcional e do desbalanço entre a ação e a inibição da protease, favorecendo a ativação patofisiológica [14].

Os eosinófilos apresentam citocinas e quimiocinas que regulam a resposta imunológica inata e adaptativa, como aquelas ligadas ao linfócito T-helper 2 (IL-4, IL-5 e IL-13), ao T-helper 1 (como o interferon-gama), às citocinas pró-inflamatórias (a exemplo de TNF, IL-6 e IL-8) e às citocinas inibitórias (TGF-beta e IL-10, assim como os seus receptores) [14].

A resposta inflamatória do tipo 2 envolve a participação de linfócitos T helper 2, majoritariamente, para a defesa contra parasitas, vermes e toxinas e, também, para a ação em doenças alérgicas. As doenças atópicas são baseadas na resposta dependente de IgE, de modo que, ao encontrarem alérgenos, as células apresentadoras de antígenos captam-nos e processam-nos em peptídeos. A seguir, elas vão até os linfonodos, onde os alérgenos são apresentados para os linfócitos T CD4 [14].

Na resposta imune adaptativa, quando domina IL-4 naquele determinado antígeno, são recrutados linfócitos T helper 2, capazes de reconhecerem as citocinas IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. A partir disso, são chamados os linfócitos B, que iniciam, então, a produção de anticorpos IgE específicos, os quais sensibilizam os receptores encontrados em basófilos e mastócitos. Sendo assim, diante de um segundo encontro com o alérgeno, estas células passam por uma desgranulação, com

consequente liberação de histamina, proteoglicanos, leucotrienos e prostaglandinas, os quais desencadeiam o quadro clínico alérgico característico. Esta resposta inflamatória, majoritariamente ligada a Th 2, está presente em várias patologias, como asma, rinossinusite com pólipos nasais, dermatite atópica, alergias alimentares e esofagite eosinofílica [14].

Na resposta imune inata, por outro lado, o epitélio ativa as células linfóides inatas ILC2, que secretam grandes quantidades de IL-5, IL-9 e IL-13, com consequente ativação de células efetoras, como eosinófilos, macrófagos, basófilos e mastócitos. Os mastócitos e basófilos também secretam citocinas, como IL-4 e IL-13 [14].

Os eosinófilos, centrais nas doenças atópicas, são produzidos na medula óssea, a partir da regulação da transcrição das citocinas IL-3 e IL-5, além da ação do fator estimulador das colônias de granulócitos e macrófagos. Eles têm grânulos com proteínas de conteúdo tóxico para vários tecidos, incluindo o epitélio intestinal. [14].-

A IL-5 é a citocina mais importante e responsável pela diferenciação dos eosinófilos, assim como pela saída deles da medula, pela chegada até a circulação e pela sobrevivência, de modo que, diante de níveis elevados de IL-5, há aumento da eosinofilia sanguínea, enquanto níveis reduzidos ajudam a diminuir estas células no sangue, no pulmão e no trato gastrointestinal [14].

A IL-4 e a IL-13 recrutam indiretamente os eosinófilos, incentivando a migração para os locais de inflamação, e aumentam a sua sobrevivência, a partir de diversos mecanismos, como da inibição da apoptose. Também influenciam na permeabilidade da barreira epitelial. Elas induzem a expressão endotelial de moléculas de adesão que se atêm às integrinas beta-1 e beta-2 nos eosinófilos, assim como das quimiocinas (como eotaxinas). Além disso, a IL-4 e a IL-13 têm uma via de sinalização comum, a partir da subunidade alfa do receptor IL-4R. Este dito receptor, no seu subtipo II, apresenta duas porções: a IL-4 alfa, ao qual a IL-4 se liga, e a IL-13 alfa, ao qual a IL-13 se liga. Ele está presente tanto em células hematopoiéticas como em não hematopoiéticas. A partir da ligação de IL-4 ou IL-13 ao receptor, tem-se início a transforilação e a ativação de proteínas quinases, que usa o transdutor *Janus quiasse* e o ativador de transcrição STAT-6, dando início à transcrição [14].

1.5 QUADRO CLÍNICO

Clinicamente, o quadro é caracterizado pela disfunção esofágica e, histologicamente, pela inflamação com predomínio dos eosinófilos. Os sintomas iniciais incluem dificuldade para comer, redução da velocidade de crescimento, dor abdominal e/ou no peito, disfagia e impactação alimentar (definida como a retenção de comida, requerendo a extração por endoscopia). Em geral, estes sintomas são cronológicos, dependendo da idade do paciente, de modo que a esofagite eosinofílica infantil pode evoluir para a forma do adulto [1].

Bebês normalmente têm dificuldade para comer ou mamar, enquanto crianças em idade escolar costumam ter vômito ou dor. A disfagia predomina em adolescentes. Em geral, em crianças, a esofagite eosinofílica costuma se manifestar em conjunto com outras atopias, como alergia a comida, asma, eczema, rinite crônica e alergias ambientais, que também seguem uma ordem cronológica, na chamada marcha atópica [1].

Nos adultos, os sintomas costumam ser bastante característicos, incluindo disfagia, dor no peito não ligada ao ato de engolir, impactação alimentar e dor abdominal superior. A disfagia relacionada a alimentos sólidos continua sendo o sintoma mais comum. A impactação alimentar com necessidade de realização de endoscopia para a remoção do bolo alimentar ocorre em 33 a 54% dos pacientes adultos com esofagite [1].

Não há achados patognomônicos de esofagite eosinofílica no exame físico ou em orofaringe, mas algumas crianças podem ter sintomas laríngeos. Além disso, pode haver anormalidades esofágicas à endoscopia, como anéis esofágicos fixos (traquealização), exsudatos, edema, calibre estreito do esôfago e laceração induzida pela endoscopia [1].

1.6 DIAGNÓSTICO

Por se tratar de um distúrbio clínico-patológico, o diagnóstico da esofagite eosinofílica baseia-se na associação das manifestações clínicas da doença, que dependem da idade de apresentação (infância ou fase adulta), com os achados endoscópicos e histológicos das biópsias da mucosa esofágica, sendo que esses fatores não devem ser considerados separadamente [15]. Desse modo, o padrão ouro para diagnóstico envolve achados de biópsia esofágica, que demonstram aumento eosinofílico, sendo necessários pelo menos 15 eosinófilos por campo de aumento máximo, sem infiltração concomitante em estômago ou duodeno [16]. Esse valor demonstrou ser 100% sensível e 96% específico para diagnóstico [11].

Nesse contexto, a endoscopia digestiva alta é o exame mais utilizado, por permitir a realização de biópsias, bem como avaliar as características macroscópicas do esôfago. Assim, os achados endoscópicos em pacientes com EEO consistem em sulcos lineares, que aparecem como linhas verticais dentro da mucosa esofágica; traquealização, que são anéis concêntricos de estreitamento esofágico; exsudatos esbranquiçados, visualizados como placas brancas; edema por diminuição da vasculatura mucosa e estenose do tamanho do esôfago [11]. É importante ressaltar que a aparência endoscópica pode estar normal em 10-25% dos pacientes com EEO [11]. Ainda em relação à endoscopia, o American College of Gastroenterology (ACG) recomenda a obtenção mínima de seis amostras, que devem ser coletadas do terço superior, médio e distal do esôfago, para biópsia de qualquer paciente com suspeita de EEO [11].

O ACG estabeleceu os seguintes critérios diagnósticos para a EEO: (1) Sintomas de disfunção esofágica; (2) Condições atópicas concomitantes; (3) Achados endoscópicos de anéis, sulcos, exsudato, estenose, estreitamento luminal e fragilidade da mucosa ou mucosa crepe; (4) ≥ 15 eosinófilos por HPF (60 eosinófilos/mm²) em biópsia esofágica; (5) A infiltração eosinofílica deve ser isolada no esôfago; e (6) Avaliação de outros distúrbios além da EEO que potencialmente contribuem para a eosinofilia esofágica [15].

1.7 TRATAMENTO

O tratamento da EEO visa a melhora dos sintomas clínicos e a prevenção da progressão da doença e das complicações subsequentes. Para isso, baseia-se em três pilares, que são a terapia medicamentosa com inibidores de bomba de prótons (IBPs) ou glicocorticoides tópicos, as alterações na dieta para controlar a interação dos fatores ambientais e a dilatação esofágica, nos casos de complicações endoscópicas [15]. Como apenas o imunobiológico Dupilumab foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, em 22 de maio de 2022, para tratamento da esofagite eosinofílica, a escolha da terapia já consolidada no mercado deve ser feita a partir da eficácia, facilidade de administração, custo e preferência do paciente, compartilhando a decisão e analisando vantagens e desvantagens de cada opção [11, 17].

As opções dietéticas iniciais para tratamento da EEO são dietas elementares, dietas de eliminação guiadas por testes de alergia alimentar e dietas de eliminação empíricas [11]. A dieta elementar é baseada em uma fórmula líquida de nutrição composta por aminoácidos, que é prontamente assimilada e absorvida; ela está associada a melhora dos sintomas e remissão histológica, mas também a limitações como má palatabilidade, o que pode levar à necessidade de uso de sonda, distúrbios psicológicos e sociais, alteração na qualidade de vida devido à falta de alimentos e elevado custo [11, 15].

Já a dieta de eliminação dirigida por testes de alergia fundamenta-se em testes de atopia para detectar possíveis desencadeadores de EEO, que serão posteriormente eliminados da dieta; os maiores gatilhos para o adulto, em ordem de preocupação, são trigo, leite de vaca, soja, nuts e ovos, enquanto, para as crianças, são leite, ovo, trigo e soja, de modo que a reintrodução deve seguir a sequência contrária à dessa lista. Um estudo retrospectivo com crianças associou a eliminação de alimentos positivos em testes alérgicos com resposta histológica em 53% dos pacientes, enquanto a concordância e o sucesso dessa dieta foram baixos em adultos [18].

Finalizando as alterações alimentares, a dieta de eliminação empírica, ou SFED, baseia-se na eliminação de 6 grupos alimentares, que são leite de vaca, soja, trigo, ovos, amendoim/nozes e mariscos/peixes, ou seja, os alérgenos mais comuns nos EUA, com duração de 6 a 8 semanas [16].

Em relação à terapia medicamentosa, os inibidores de bomba de prótons (IBPs) podem levar à remissão histológica e sintomática em 50 e 60% dos casos, respectivamente [15]. Além disso, podem ser usados como primeira linha de tratamento, em altas dosagens, devido ao seu baixo custo, tolerabilidade, perfil de segurança geralmente favorável e facilidade de administração [11]. Nesse contexto, a terapia com glicocorticóides tópicos também pode ser utilizada para controle a longo prazo, como é o caso da fluticasona e da budesonida inalatórias, sendo necessário que o paciente engula a dose para que ocorra depósito na mucosa esofágica [11]. Como efeitos adversos, os glicocorticóides podem ocasionar a supressão adrenal ou a candidíase eosinofílica [15].

A dilatação endoscópica é utilizada no tratamento de complicações subsequentes a EEO, como estenoses esofágicas, anéis e esôfago de calibre estreito [11]. Além disso, pode ser uma opção terapêutica para pacientes com disfagia persistente mesmo após o tratamento médico ter atingido a remissão da inflamação e em pacientes com disfagia grave e história de impaction alimentar [15].

Os tratamentos emergentes e que estão em fase de ensaios clínicos para EEO são os imunobiológicos, sendo que os mais conhecidos são os moduladores da expressão de IL-5, como o Reslizumab e o Mepolizumab, duas drogas que já foram aprovadas pelo FDA para o tratamento da asma eosinofílica e, provavelmente, têm aplicações adicionais, no tratamento das atopias. O primeiro é um anticorpo neutralizador contra IL-5, o qual reduziu significativamente a contagem de eosinófilos, em crianças e adultos com esofagite eosinofílica. Já o Mepolizumab diminuiu drasticamente a eosinofilia sanguínea e a infiltração esofágica, mas teve efeitos variáveis nos sintomas. Além desses, também estão sendo estudados anticorpos anti IL-13 e anti IL-4, que demonstraram redução da esofagite eosinofílica e melhora histológica, endoscópica e clínica. O IL-13 regula o recrutamento de eosinófilos nos sítios inflamatórios, o que parece ser um sítio terapêutico interessante, a partir do anticorpo Iebrikuzumab, recentemente estudado para asma; o problema é que parece haver um efeito variável na eosinofilia dos tecidos, levando a aumento da eosinofilia periférica [19].

1.8 DUPILUMAB

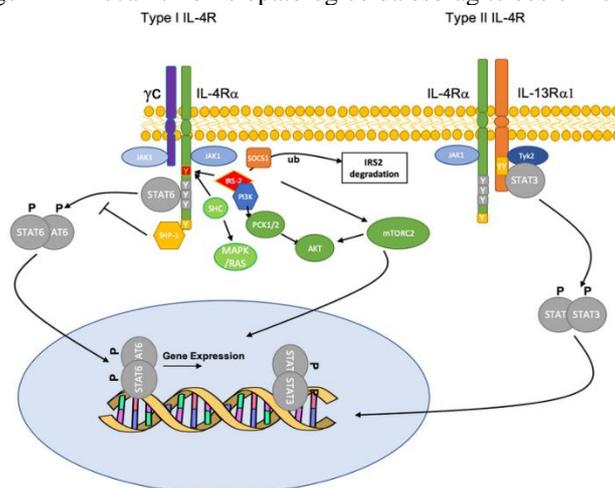
O Dupilumab, fármaco central desse artigo, já era usado no tratamento de dermatite atópica moderada/ grave em pacientes não controlados e de asma eosinofílica, sendo estas duas indicações aprovadas pelo FDA. Em maio de 2022, este mesmo órgão aprovou o Dupilumab para o tratamento de esofagite eosinofílica em adultos e adolescentes acima de 26 anos, com pelo menos 40kg, em regime de 300mg semanal. Em 26 de janeiro de 2024, a aprovação do FDA foi estendida para crianças de 1 a 11 anos, com pelo menos 15kg. A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) aprovou o Dupilumab para tratamento de EoE em pacientes a partir de 12 anos, com 40kg ou mais, em abril de 2023. No Brasil, este fármaco vem sendo comercializado sob o nome de Dupixent.

Como efeitos colaterais, o Dupilumab pode causar conjuntivite, infecção no local da injeção e infecção localizada por herpes simplex. Um pequeno grupo de pacientes pode ter eosinofilia sanguínea transitória, possivelmente por conta da inibição da passagem de eosinófilos do sangue para os tecidos inflamados da pele. [14]

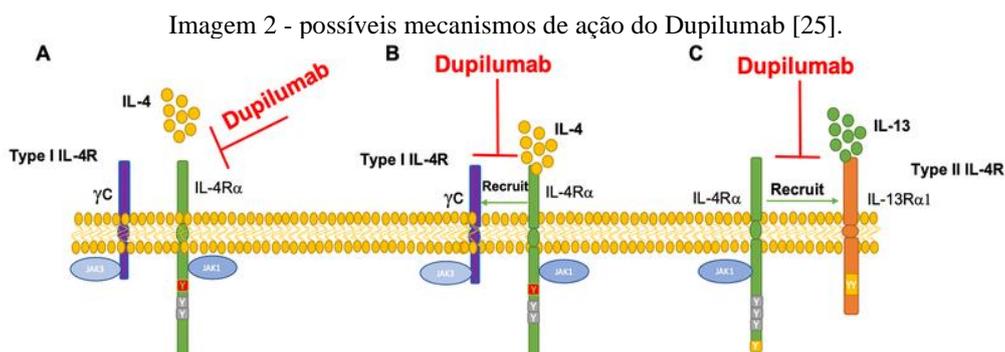
Trata-se de um anticorpo monoclonal IgG4 que tem como alvo a cadeia alfa do receptor de IL-4 (IL-4R alfa). O tipo I desse dito receptor é específico para IL-4 e é expresso apenas em células hematopoiéticas, predominando em linfócitos T, mastócitos e basófilos. O tipo I também tem a porção gama, que interage com outras interleucinas. Por outro lado, o receptor de tipo II se liga a IL-4 e IL-13 (portanto, tem duas porções: IL-4 alfa e IL-13 alfa-1) e é expresso em células hematopoiéticas e não hematopoiéticas, como no epitélio das vias aéreas. Ambas são citocinas ligadas ao Th2, ou seja, fundamentais na patogênese da alergia. Isso porque o eixo IL-4/IL-13/IL-4R relaciona-se à diferenciação das células Th2, que modulam uma resposta imune pró-alérgica e, além disso, ativam as vias efetoras em tecidos-alvo, como pulmão, pele e intestino, desencadeando o fenótipo da doença [20].

Conforme citado na fisiopatologia da esofagite eosinofílica, quando IL-4 ou IL-13 se liga aos receptores, ocorre a transforilação e a ativação de proteínas quinases da família *Janus*, associadas à subunidade do receptor (JAKs), como JAK1 e JAK3 no receptor de tipo I e JAK1 ou Tyk2 no receptor de tipo II. Com a ativação de JAK, ocorre uma cascata de fosforilação de resíduos de tirosina em IL-4R alfa. Alguns resíduos de tirosina, como Y585 humano e Y603, permitem o recrutamento do transdutor de sinal do fator de transcrição e do fator de transcrição 6, chamados STAT6, a partir do domínio SH2, o que desencadeia o início da transcrição. Além de STAT 6, também são ativados IRS/PI3K, mTORC2, AKT, SCH/MAPK e Ship-1. A região Box1 e a cauda C-terminal de IL-13R alfa 1 permitem a ligação de Tyk2, com consequente fosforilação dela e ativação de STAT3 [20].

Imagem 1 - mecanismo fisiopatológico da esofagite eosinofílica [25].



Portanto, o Dupilumab é um anticorpo IgG4 que se liga à porção alfa do receptor de IL-4, com consequente inibição da sinalização induzida tanto por IL-4 como por IL-13, o que diminui a resposta inflamatória regulada por T helper 2 em doenças alérgicas. O mecanismo de ação ainda não é completamente conhecido, porque não se sabe se ele inibe a ligação do IL-4 ao receptor tipo I ou se inibe a montagem do receptor tipo II (evitando o recrutamento da subunidade alfa desse dito receptor pela porção alfa do receptor IL-13, após a ligação dele a IL-13) [20].



Os resultados do uso do Dupilumab, no tratamento da esofagite eosinofílica, parecem ser promissores. Em 2017, foi feito um ensaio clínico de fase II para o uso do Dupilumab nessa patologia, o qual mostrou uma redução de 3 pontos na pontuação do Instrumento de Disfagia de Straumann, que avalia a dificuldade de deglutição dos pacientes, a partir do uso de 300mg de Dupilumab semanalmente, em comparação com 1,3 pontos de redução no grupo placebo [21].

1.9 JUSTIFICATIVA

Justifica-se essa pesquisa sobre o uso do Dupilumab no tratamento da esofagite eosinofílica, por se tratar de uma doença rara, mas considerada um problema de saúde global, com aumento de prevalência e incidência nos últimos anos. Além disso, a esofagite eosinofílica é a segunda causa mais comum de esofagite crônica e uma das principais causas de morbidade gastrointestinal superior. Se não tratada adequadamente, sua progressão pode evoluir para estenose esofágica, disfagia grave e impactação alimentar, afetando muito a qualidade de vida do paciente. O Dupilumab é uma inovação no tratamento da esofagite eosinofílica e apresenta resultados promissores em ensaios clínicos realizados, o que pode mudar a perspectiva de tratamento e prognóstico da doença.

1.10 OBJETIVOS

Objetivo geral: avaliar a eficácia do fármaco Dupilumab no tratamento da esofagite eosinofílica, em comparação com os tratamentos já consolidados e disponíveis no mercado.

Objetivos específicos:

- Analisar as indicações do uso do Dupilumab;

- Avaliar as principais vantagens e desvantagens do uso do Dupilumab em relação aos tratamentos com dieta, inibidores de bombas de prótons, glicocorticoides tópicos e dilatação endoscópica, que já estão consolidados, no contexto da esofagite eosinofílica;
- Comparar o Dupilumab com outros imunobiológicos disponíveis para o tratamento da patologia, a exemplo dos moduladores da expressão de IL-5, como Reslizumab.

2 MÉTODO

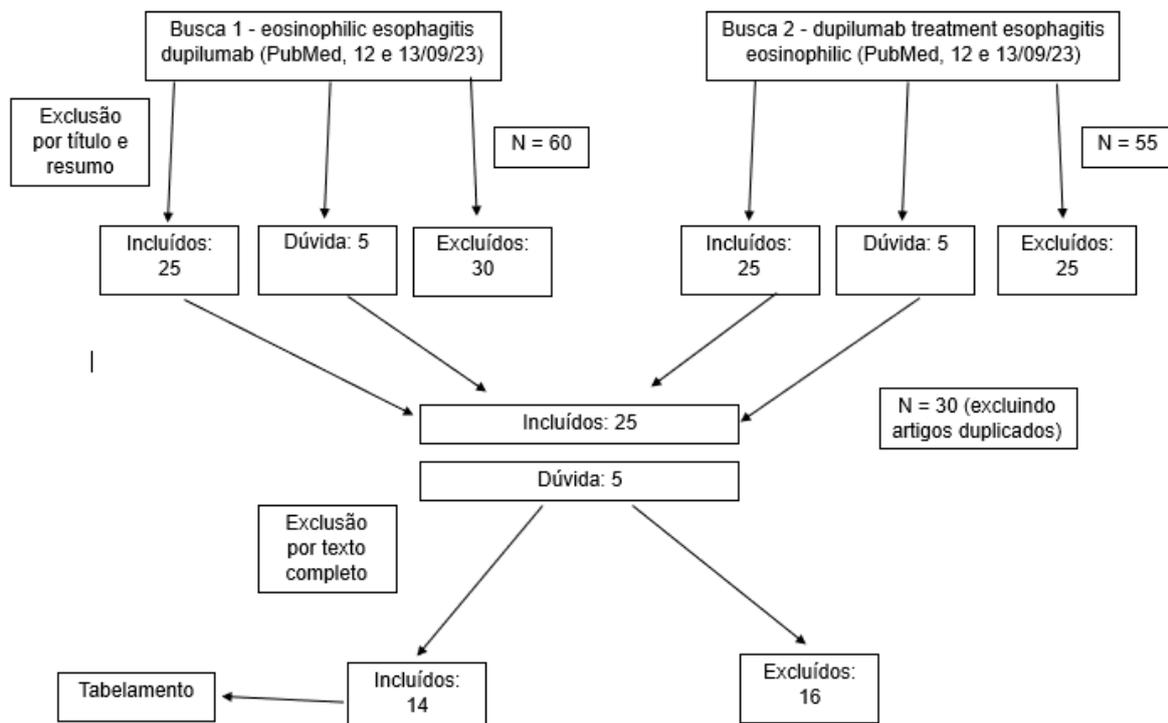
Inicialmente, foram feitas duas buscas simultâneas, a partir do PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), por duas pesquisadoras distintas. A primeira delas utilizou as palavras-chave “eosinophilic esophagitis dupilumab”, enquanto a segunda usou “dupilumab treatment esophagitis eosinophilic”. Ambas foram realizadas entre 12 e 13 de setembro de 2023 e acrescentaram, como filtro, artigos publicados no período compreendido entre 2020 a 2023.

A exclusão, nesse momento inicial, foi realizada a partir da leitura do título e do resumo dos artigos. Os critérios de inclusão envolveram: abordagem de resultados do tratamento da esofagite eosinofílica com Dupilumab, artigos na língua inglesa e estudo de adultos e/ou crianças. Os critérios de exclusão, por outro lado, foram: artigos em outras línguas, que não a inglesa, ausência de contemplação acerca do Dupilumab ou do resultado do tratamento com este fármaco, artigos tratando apenas da esofagite (não do medicamento em estudo), enfoque em outras doenças atópicas e textos estruturados enquanto comentários. Na primeira busca, foram obtidos, inicialmente, 60 artigos, sendo que 25 deles foram incluídos no trabalho, 30 foram excluídos e 5 deixaram dúvidas. Na segunda busca, foram alcançados 55 artigos, dos quais 25 foram incluídos, 25 foram excluídos e 5 deixaram dúvidas. Todos estes 55 artigos obtidos na segunda pesquisa se repetiam, em comparação com a primeira busca, contemplando, na soma das duas análises de título e resumo, 25 artigos categorizados como incluídos e 5 de dúvida.

A seguir, estes 30 artigos foram lidos em sua íntegra. Cada uma das pesquisadoras principais ficou responsável por 15 deles. A partir disso, 14 foram considerados adequados para que fossem abarcados no tabelamento, e 16 não foram englobados, sendo que 9 dessas exclusões se deram por serem artigos pagos, enquanto as demais foram feitas utilizando-se dos mesmos critérios descritos no parágrafo anterior.

Estes 14 artigos foram, por fim, analisados com maior profundidade e contemplados em uma tabela coletando as seguintes informações: título, DOI, ano de publicação, origem do artigo, tipo de estudo, total de pacientes estudados, classificação da população em estudo (faixa etária, sexo, etnia e presença de comorbidades), tratamento prévio ao Dupilumab e resultados com o uso de medicação (os quais foram subdivididos em melhora e recidiva/ efeito colateral).

Imagem 3 – esquema ilustrativo referente ao método adotado no trabalho.



3 RESULTADO

Foram analisados 14 artigos, após a aplicação dos critérios de exclusão detalhados na metodologia do trabalho. Destes, um foi publicado em 2023, 8 em 2022, um em 2021, três em 2020 e um em 2019. Isto denota que a aplicação do Dupilumab no tratamento da esofagite eosinofílica é bastante recente, contexto em que foi estabelecida uma relação entre a fisiopatologia da EoE e o mecanismo de ação do fármaco, que já era usado no tratamento de outras patologias com características atópicas, a exemplo de asma e dermatite atópica.

No que se refere à origem do artigo, foram contemplados três continentes (Europa, América e Oceania). Entretanto, houve um predomínio de estudos realizados nos Estados Unidos, já que 13 dos 14 artigos foram feitos, ao menos parcialmente, nesse país, sendo que um desses foi multicêntrico (aplicado, também, na Austrália, no Canadá e na Europa) e outro envolveu tanto a Europa como a América do Norte, enquanto os demais foram realizados apenas nos Estados Unidos. Um dos artigos tabelados não especificou a origem.

Em termos de tipo de estudo, houve predomínio de revisões e de relatos de caso, sendo 5 de cada um desses, ao todo. Também apareceram 3 ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, sendo um deles de fase 3, outro de fase 2 e um terceiro não especificado. Foi encontrado, ainda, um estudo retrospectivo de revisão de prontuário.

O total de pacientes estudados variou de 1, em 4 dos 5 relatos de caso encontrados, a 321, no estudo multicêntrico. No ensaio clínico de fase 2, houve 47 pacientes; em outro ensaio clínico, cuja

fase não foi especificada, foram 240 pessoas estudadas; no estudo retrospectivo, 7 foram contemplados; no único relato de caso que não englobou um único paciente, foram 3 ao todo. Três dos artigos de revisão não especificaram o número de pacientes contemplados. Os outros dois artigos de revisão abrangeram 47 pacientes nas análises.

Em relação à faixa etária, os ensaios clínicos abrangeram pacientes de 12 anos ou mais, 18 a 65 anos e 12 a 66 anos, enquanto os relatos de caso analisaram pacientes de 7, 9, 14, 17 e 42 anos; já o estudo retrospectivo teve uma variação de 6,9 a 25,4 anos. Três artigos não especificaram a idade dos pacientes em estudo e dois classificaram apenas como “adultos”, sem mais detalhamento.

No que diz respeito ao sexo, dos 7 pacientes estudados em ensaios clínicos, havia apenas uma paciente do sexo feminino (14,2%) em comparação com 6 do sexo masculino (85,7%), já no estudo retrospectivo, havia 5 meninos (71,4%) e 2 meninas (28,5%). Nos ensaios clínicos houve predomínio de participantes masculinos, variando entre 57, 60, 68 e 73% a depender do estudo, enquanto as mulheres representaram 32, 37, 40 e 43%. 5 artigos não forneceram dados sobre o sexo dos pacientes.

Dos artigos analisados, 11 não especificaram a raça dos pacientes em questão, sendo que apenas 3 detalharam essa informação. Desses artigos, um ensaio clínico teve 100% dos pacientes da raça branca do grupo Dupilumab e 87,5% do grupo placebo, enquanto um segundo ensaio teve grande predomínio de raça branca (96% na parte A e 90% na parte B do estudo); um dos relatos de caso envolveu um paciente caucasiano.

Em relação à presença de comorbidades, os dados foram apresentados na tabela a seguir. Apenas 5 artigos não informaram sobre comorbidades

Tabela 1 – Comorbidades dos pacientes contemplados nos artigos analisados.

Tipo de estudo e total de pacientes	Presença de comorbidades
Ensaio clínico de fase 3, randomizado e duplo cego com 321 pacientes [22]	285 (89%) com histórico de doença alérgica com resposta inflamatória do tipo 2, sendo 217 (67%) com rinite alérgica, 175 (54%) com alergia alimentar, 115 (36%) com asma e 63 (20%) com dermatite atópica
Ensaio clínico de fase 2 randomizado duplo-cego com 47 pacientes [23]	79% (19 pacientes) do grupo placebo e 87% (20 pacientes) do grupo Dupilumab tinham 1 ou mais doenças atópicas adicionais, sendo 31 (66%) com alergia alimentar e a mesma quantidade com rinite alérgica, 20 (43%) com asma, 10 (21%) com rinosinusite crônica, 8 (17%) com dermatite atópica e 6 (13%) com conjuntivite alérgica
Relato de caso de 1 paciente [24]	Dermatite atópica, asma e rinite alérgica
Relato de caso de 3 pacientes [25]	Paciente 1: dermatite atópica grave e alergia alimentar Paciente 2: asma grave Paciente 3: dermatite atópica grave.
Relato de caso de 1 paciente [26]	Rinite alergia e asma

Relato de caso de 1 paciente [27]	Asma, urticária crônica, rinite alérgica e eczema/dermatite atópica. Impactação alimentar.
Estudo retrospectivo de 7 pacientes [28]	Asma ou dermatite atópica
Relato de caso de 1 paciente [29]	Traqueostomia, gastrostomia, prematuridade extrema (26 semanas de idade gestacional), doença pulmonar crônica, estenose traqueal e subglótica. Sem histórico pessoal ou familiar de atopia
Estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com Dupilumab com 47 pacientes [30]	Rinite alérgica ou alergia alimentar

No contexto do tratamento prévio, todos os ensaios clínicos incluíram uso de inibidores de bombas de prótons (IBPs), sendo que, em um deles, 38% (7 pacientes) já havia feito uso prévio de IBP em altas doses ou duas vezes por dia por pelo menos 8 semanas [23]. Em um segundo estudo, 71% (231 pacientes) fez uso prévio de IBP em altas doses por 8 semanas, e o inibidor de bomba foi mantido durante todo o estudo; além disso, 38% (122) dos pacientes já tinha uma dilatação esofágica anterior e 38% (122) tinha histórico de dieta com eliminação de determinados alimentos [22]. Em relação ao estudo retrospectivo, corticoterapia tópica, incluindo budesonida, fluticasona e mometasona, foi utilizada em 85,7% dos pacientes, IBP foi utilizado em 100% dos casos, fórmula elementar em 33,3% e dilatações esofágicas em 16,6% dos pacientes [28]. Já no estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, multicêntrico e controlado por placebo, 43% dos indivíduos na parte A e 37% dos indivíduos na parte B tinham histórico de dilatações esofágicas anteriores [17].

Por fim, nos relatos de caso, o primeiro incluiu uso prévio de IBP, que foi mantido durante o estudo, além de Betanecol e Fluticasona, que foi trocada para Budesonida [24]; em um segundo relato com 3 pacientes, o primeiro utilizou Budesonida, IBP, eliminação de leite e glúten, dieta de eliminação de 6 alimentos (leite, glúten, soja, peixe/marisco, amendoim, nozes e ovo) e glicocorticoide; o segundo, IBP e budesonida; e, o terceiro, tinha realizado tratamento prévio apenas para dermatite atópica grave, cuja medicação não foi informada [25]. Em um terceiro relato de caso, foram utilizados anteriormente IBPs, glicocorticóides tópicos, dietas com eliminação do leite e dilatações esofágicas [26]; já no último relato, foi utilizada apenas Fluticasona ingerida (110 µg/atuação), 2 inalações por via oral duas vezes ao dia, e Esomeprazol 20 mg ao dia [29]. 5 artigos não forneceram informações sobre tratamento prévio.

Todos os artigos analisados demonstraram melhora dos pacientes em uso de Dupilumab, sendo que 13 deles apontaram redução da contagem de eosinófilos, 8 mostraram melhora clínica dos sintomas, 8 indicaram melhora histológica, 7 denotaram melhora do padrão endoscópico, de acordo com a Referência Endoscópica para Esofagite Eosinofílica, e 4 indicaram redução da pontuação do Questionário de Sintomas de Disfagia (QSD).



HIRANO [23] indicou que a pontuação média do QSD era de 6,4, ao início do estudo envolvendo 47 pacientes, e foi reduzida para um valor médio de 3, na semana 10, no grupo que recebeu 300mg de Dupilumab semanalmente, em comparação com a redução de 1,3 no placebo. Além disso, 9 pacientes tratados com Dupilumab (39%) tiveram redução de 3 pontos ou mais, no Questionário de Sintomas de Disfagia (QSD), em comparação com 3 pacientes do placebo. Na semana 12, em comparação com o placebo, o Dupilumab reduziu o pico da contagem de eosinófilos em uma média de 86,8 por campo de grande aumento; a pontuação histológica foi reduzida em 68,3% e, a referência endoscópica, em 1,6. Além disso, houve aumento da distensibilidade esofágica em 18% dos que receberam Dupilumab. Por fim, 13% dos pacientes tratados com Dupilumab tiveram remissão histológica e sintomática, em comparação com nenhum do placebo, na semana 10.

BEVERIDGE [31] estudou pacientes que receberam injeções subcutâneas de placebo ou Dupilumab com dose de ataque de 600mg e, depois, manutenção com 300mg semanalmente, por 12 semanas. Dos pacientes que receberam Dupilumab, 83% alcançaram uma contagem de eosinófilos menor do que 15 por campo de grande aumento, na semana 12, em comparação com 0% dos que receberam placebo. 39% dos pacientes que receberam Dupilumab tiveram melhora sintomática na semana 10, em comparação com 13% que receberam placebo. A distensibilidade esofágica também melhorou significativamente com o Dupilumab, em comparação com placebo na semana 12.

Já AL-HORANI [17] realizou um estudo randomizado em que, nas partes A e B, os pacientes receberam 300 mg de Dupilumab ou placebo por 24 semanas. Na parte A, 60% dos pacientes atingiram menos de 6 eosinófilos por campo de grande aumento, em comparação com 5% do grupo placebo, além de terem alcançado uma melhora média de 22 pontos na pontuação do QSD, em relação a apenas 10 pontos para os pacientes do grupo placebo. Na parte B, 59% dos pacientes atingiram menos de 6 eosinófilos por campo de grande aumento, em comparação com 6% do grupo placebo. A melhora média foi de 24 pontos na pontuação do QSD, em relação a apenas 14 pontos para os pacientes do grupo placebo. Nesse mesmo contexto, LUCENDO [32] estudou o uso de placebo em comparação com uma dose de ataque de 600mg, seguido de 300mg de Dupilumab semanalmente, por 12 semanas. Com isso, a contagem máxima de eosinófilos foi reduzida em 91,8% com o Dupilumab, em comparação com 15,1% no placebo. Ademais, 82,6% dos pacientes tratados com Dupilumab alcançaram menos de 15 eosinófilos por campo de grande aumento, e 65,2% atingiram menos de 6 eosinófilos. Também houve melhora das pontuações endoscópicas e melhora sintomática da disfagia em 45% dos pacientes, em comparação com 19% do grupo placebo, de acordo com a QSD.

Ainda no que tange à melhora clínica, é interessante salientar que o ensaio clínico multicêntrico concluiu que a remissão histológica e sintomática foi evidente apenas no tratamento semanal com o Dupilumab, uma vez que, no regime quinzenal, os resultados não foram considerados significativos, já que não houve diferença na linha de base do Questionário de Sintomas de Disfagia (QSD) entre os

que tomaram Dupilumab quinzenal e os que receberam placebo, talvez pela divergência de concentração sérica entre os regimes semanal e quinzenal [22]. Na parte A deste estudo, 25 dos 42 pacientes (60%) que receberam 300mg de Dupilumab semanal tiveram remissão histológica, assim como 2 dos 39 que receberam placebo, enquanto, na parte B, 47 dos 80 pacientes (59%) que receberam Dupilumab semanal tiveram remissão histológica, assim como 49 dos 80 (60%) que receberam 300mg de Dupilumab a cada 2 semanas e 5 dos 79 (6%) que receberam placebo. No Questionário de Sintomas de Disfagia (QSD), a pontuação melhorou com o Dupilumab semanal, em comparação com placebo (diferença de -12,32 na parte A e -9,92 na parte B); na escala da QSD, não houve melhora significativa com o Dupilumab quinzenal. A redução de contagem de eosinófilos foi maior nos que receberam Dupilumab semanal, na parte A, do que no placebo, com diferença de 68,3 pontos percentuais. Na parte B, a diferença foi de 88,6 pontos entre os que receberam o medicamento semanal e o placebo, e de 79,2 entre os que receberam o tratamento quinzenal e o placebo. Em relação à pontuação endoscópica ERFES, na parte A, a diferença entre os pacientes que receberam Dupilumab semanal e os que tomaram placebo foi de -2,9; na parte B, -3,8 no regime semanal e -3,9 no regime quinzenal. A concentração sérica do medicamento em uso semanal foi mais que o dobro do medicamento quinzenal. Estes achados condizem com a recomendação do FDA, que é de 300mg de Dupilumab semanalmente, para o tratamento de EoE.

Os relatos de casos também tiveram resultados promissores. NAMBIAR [26] estudou um paciente de 14 anos que deu entrada no PS com impactação alimentar esofágica, incapacidade de tolerar secreções orais e disfagia progressiva há 2 anos, sendo observada estenose esofágica e traquealização do anel, à endoscopia. A porção mais estreita do esôfago era menor do que 5,4mm. Foram iniciados glicocorticoides e IBPs em altas doses, a partir disso, mas houve remissão da estenose após 3 meses. Tentou-se novos tratamentos no ano seguinte, sem resolução sintomática, histológica e estenótica, o que culminou no início do Dupilumab. Com isso, a EREFS passou de 7, em julho/20, quando deu entrada no PS, para 5, em março/22, com o paciente em uso de 300mg de Dupilumab semanais desde dezembro/21.

O uso de Dupilumab, mesmo como indicação primária para outras patologias, permitiu a remissão da esofagite eosinofílica, como demonstrado por SYVERSON [28], em que 7 pacientes com EoE foram tratados com Dupilumab 200mg (4/7) ou 300mg (3/7) subcutâneo, a cada 2 semanas, para indicação primária de asma ou dermatite atópica. Na endoscopia de acompanhamento realizada durante a terapia com Dupilumab, a mediana da contagem máxima de eosinófilos esofágicos foi de 2 eosinófilos por campo de grande aumento (IQR 0–5 eos/CGA), com presença de edema e exsudato em 2 pacientes e ausência de anéis, sulcos ou estenoses em todos eles. A endoscopia de acompanhamento foi realizada em média de 5,3 meses (IQR 4,6–9,8) após o início do Dupilumab, sendo que todos os pacientes estavam sem corticoterapia tópica, 4 dos 7 haviam reintroduzido um ou mais grupos de

alimentos em sua dieta, e 6 dos 7 tiveram melhora da disfagia. Nesse mesmo contexto, BUENDIA [24] demonstrou um paciente com dermatite atópica e EoE, que teve remissão clínica e histológica da EoE, após 4 meses de uso de Dupilumab como indicação primária para dermatite atópica. Foi feita uma dosagem de ataque de 600mg, seguida pela manutenção com 300mg quinzenais. A quantidade de eosinófilos por campo chegou a 12, sendo que já tinha estado próximo de 105.

Em relação à recidiva e aos efeitos adversos, o Dupilumab foi bem tolerado, sem eventos adversos graves ou mortes. Nos ensaios clínicos, o mais frequente foi reação no local da injeção (variando de 2,36%, 35% e 38%) e nasofaringite em dois estudos (17% dos pacientes em ambos); já conjuntivite (3,1%), infecção do trato respiratório superior (18%), artralgia (2%) e infecções virais por herpes (2%) foram registrados em um único ensaio; um dos ensaios clínicos não apresentou efeitos adversos e não há registros de reincidências em todos eles. Apenas 1 paciente interrompeu o tratamento por evento grave não relacionado ao estudo (distúrbio ungueal).

Ainda nesse contexto, os relatos de caso apresentaram resultados variados, incluindo dois casos sem recidiva e sem efeitos colaterais; um caso de paciente que recidivou duas vezes após o início do Dupilumab, com piora da disfagia e contagem eosinofílica de 55 por campo de grande aumento, sendo necessário associação de Budesonida em dose baixa e manutenção do IBP para resolução completa e remissão histológica (10 eosinófilos/CGA) após seguimento de 4 meses [24]; e um caso sem remissão histológica após o início do Dupilumab, com contagem de eosinófilos normal, mas EoE ativa em esôfago distal, com melhora dos sintomas e da aparência esofágica, sem identificação de nova estenose; o paciente estava em uso de Dupilumab há 1 ano, sem nenhum efeito colateral além de falta de apetite [26]. Por fim, um artigo de revisão citou reações adversas como reações no local da injeção, infecções do trato respiratório superior, infecções virais por herpes e artralgias, sem mais detalhes [19]; 4 artigos não forneceram dados sobre reações adversas e recidivas.

4 DISCUSSÃO

Verificou-se, nos resultados dessa pesquisa, que os estudos contemplaram pacientes de uma faixa etária variável entre 7 e 66 anos. Com isso, é possível inferir que o Dupilumab foi utilizado com segurança desde a população pediátrica até a adulta. Além disso, conforme sugerido em estudos prévios, houve predomínio do sexo masculino [10] e grande relação com outras doenças atópicas, a exemplo de rinite alérgica e asma [9]. No que tange a tratamentos anteriores, houve preponderância do uso de inibidores de bomba de prótons (IBPs).

Os resultados demonstrados pelo Dupilumab são indubitavelmente promissores, no contexto da EoE, em termos de remissão histológica, clínica, endoscópica e de contagem de eosinófilos, o que pode ter grande impacto na melhora da qualidade de vida desses pacientes. Além disso, não houve registro de efeitos adversos graves.

Entretanto, houve divergência entre os estudos no que se refere à dose e à frequência adequada de tratamento, tendo em vista que HIRANO [23] e AL-HORANI [17] propuseram um regime semanal de 300mg de Dupilumab, conforme a recomendação do FDA, enquanto BEVERIDGE [31] e LUCENDO [32] fizeram uso de 600mg de dose de ataque, com manutenção com 300mg por 12 semanas. Estes dois regimes tiveram boa efetividade, em termos de remissão clínica, histológica e endoscópica. Entretanto, o regime de tratamento quinzenal com 300mg de Dupilumab não modificou a linha de base da pontuação do Questionário de Sintomas de Disfagia (QSD), em comparação com o placebo, apesar de ter ocorrido melhora histológica e redução na pontuação endoscópica, conforme demonstrado por DELLON [22].

A monitorização longitudinal do paciente com esta patologia é essencial, até para a introdução de novas terapias, quando for necessário, a exemplo dos imunobiológicos. Porém, faltam estudos que tratem sobre a transição das patologias convencionais para o Dupilumab. Vale dizer, também, que, por mais que o tratamento semanal com 300mg de Dupilumab, conforme aprovado pela ANVISA e pelo FDA, tenha demonstrado resultados superiores, em comparação com o regime quinzenal, este medicamento vem sendo comercializado, sob o nome de Dupixent, por aproximadamente 10 mil reais e, pelo que foi averiguado, não é distribuído no Sistema Único de Saúde (SUS) como indicação primária para o tratamento da EoE, de modo que o acesso a ele torna-se bastante limitado.

5 CONCLUSÃO

Em suma, a fisiopatologia da esofagite eosinofílica perpassa, principalmente, pela ação do linfócito T-heper 2, pelo reconhecimento de interleucinas (com destaque para IL-4, IL-5 e IL-13, no que tange às doenças alérgicas), pela diferenciação de eosinófilos e pela produção de anticorpos IgE [14]. O Dupilumab, fármaco central deste estudo, tem como alvo de ação a cadeia alfa do receptor de IL-4, denominada IL-4R alfa. A partir disso, o Dupilumab inibe as respostas induzidas por IL-4 e IL-13, de modo a reduzir a transforilação de proteínas, a transcrição (sustentada principalmente a partir de STAT 6) e a resposta regulada por T helper 2, no contexto das doenças atópicas [20].

O objetivo principal dessa revisão sistemática era avaliar a eficácia do Dupilumab no tratamento da EoE. Trata-se de uma doença crônica e imunomediada, provavelmente desencadeada pela relação entre fatores genéticos, riscos ambientais e o sistema de defesa do paciente. Os resultados foram promissores, com evidência de melhora em todos os pacientes incluídos nos estudos analisados, sem associação com efeitos adversos graves.

Porém, vale ressaltar que são necessários novos estudos para melhor esclarecimento acerca da monitorização longitudinal do paciente com esofagite eosinofílica, no que se refere tanto à transição do tratamento convencional para os imunobiológicos como ao tempo de tratamento adequado com o Dupilumab e à posterior terapia de manutenção. Apesar de ter sido aprovado pela ANVISA e de ter



tido resultados bastante promissores, nas pesquisas, este fármaco não vem sendo distribuído pelo Sistema Único de Saúde Brasileiro, o que torna o acesso a ele bastante restrito, devido ao preço elevado, de modo que, para que o seu uso seja expandido, é necessário esperar que ele se torne disponível no sistema de saúde.



REFERÊNCIAS

Sleisenger MH, Fordtran JS, Feldman M, Brandt LJ, Lawrence SF. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 11 ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p.424-434 (capítulo 30)

Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. 2016 Jan [acesso em 30 de Agosto de 2023];43(1):3–15. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26510832/>. DOI: 10.1111/apt.13441

Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic Esophagitis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2004 Aug 26 [acesso em 30 de agosto de 2023];351(9):940–1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15329438>. DOI: 10.1056/NEJM200408263510924

Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, Rubinas TC, Wilson LA, Woosley JT, et al. Clinical, Endoscopic, and Histologic Findings Distinguish Eosinophilic Esophagitis From Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2009 Dec [acesso em 30 de agosto de 2023];7(12):1305–13. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19733260/>. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.08.030

Niranjan R, Thakur AK, Mishra A. Food allergy and eosinophilic esophagitis in India: Lack of diagnosis. *Indian Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2016 Jan 1 [acesso em 30 de agosto de 2023];35(1):72–3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26873086/>. DOI: 10.1007/s12664-016-0629-0

Assiri AM, Saeed A. Incidence and diagnostic features of eosinophilic esophagitis in a group of children with dysphagia and gastroesophageal reflux disease. *Saudi Medical Journal* [Internet]. 2014 Mar 1 [acesso em 30 de agosto de 2023];35(3):292–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24623210/>

Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, Arora AS, Kryzer LA, Smyrk TC, et al. Prevalence and Predictive Factors of Eosinophilic Esophagitis in Patients Presenting With Dysphagia: A Prospective Study. *The American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2007 Dec 1 [acesso em 30 de agosto de 2023];102(12):2627–32. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17764492/>. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01512.x

Desai TK, Stecevic V, Chang CH, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointestinal Endoscopy* [Internet]. 2005 Jun [acesso em 30 de agosto de 2023];61(7):795–801. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15933677/>. DOI: 10.1016/s0016-5107(05)00313-5

Moawad FJ. Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* [Internet]. 2018 Jan [acesso em 30 de agosto de 2023];28(1):15–25. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29129296/>. DOI: 10.1016/j.giec.2017.07.001

Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2014 Apr [acesso em 30 de agosto de 2023]; 12(4):589-596. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24035773>. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.008



Muir A, Falk GW. Eosinophilic Esophagitis. JAMA [Internet]. 2021 Oct 5 [acesso em 04 de setembro de 2023];326(13):1310. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9045493/>. DOI 10.1001/jama.2021.14920

Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2014 Nov [acesso em 10 de setembro de 2023];134(5):1084-1092. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4253562/>. DOI 10.1016/j.jaci.2014.07.021

Kottyan LC, Parameswaran S, Weirauch MT, Rothenberg ME, Martin LJ. The genetic etiology of eosinophilic esophagitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2020 Jan 1 [acesso em 04 de setembro de 2023];145(1):9-15. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6984394/>. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.013

Muñoz-Bellido F, Moreno E, Dávila I. Dupilumab: a Review of Present Indications and Uses Out Of Indication. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology [Internet]. 2021 Mar [acesso em 30 de agosto de 2023]; 3;32(2). Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33661102/>. DOI: 10.18176/jiaci.0682

Gómez-Aldana A, Jaramillo-Santos M, Delgado A, Jaramillo C, Lúquez-Mindiola A. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. World Journal of Gastroenterology [Internet]. 2019 Aug 28 [acesso em 04 de setembro de 2023];25(32):4598-613. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6718043/>

Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2020 Jan [acesso em 04 de setembro de 2023];145(1):1-7. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6986782/>. DOI 10.1016/j.jaci.2019.11.011

Al-Horani RA, Chiles R. First Therapeutic Approval for Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology Insights [Internet]. 2022 Sep 1 [acesso em 12 de setembro de 2023];13(3):238-44. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35967984/>. DOI: 10.3390/gastroent13030024

Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. The Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2002 Feb 1 [acesso em 10 de setembro de 2023];109(2):363-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11842310/>. DOI 10.1067/mai.2002.121458

Nhu QM, Aceves SS. Current state of biologics in treating eosinophilic esophagitis. Annals of Allergy, Asthma & Immunology [Internet]. 2023 Jan [acesso em 12 de setembro de 2023];130(1):15-20. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36243282/>. DOI: 10.1016/j.anai.2022.10.004

Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. Clinical & Experimental Allergy [Internet]. 2019 Sep 30 [acesso em 29 de agosto de 2023];50(1):5-14. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6930967/>. DOI: 10.1111/cea.13491

Sastre J, Dávila I. Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology [Internet]. 2018 Jun 1 [acesso em 30 de agosto de 2023];28(3):139-50. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939132>. DOI: 10.18176/jiaci.0254

Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. New England Journal of Medicine Therapy



[Internet]. 2022 Dec 22 [acesso em 12 de setembro de 2023];387(25):2317–30. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36546624/>. DOI: 10.1056/NEJMoa2205982

Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Jan [acesso em 12 de setembro de 2023];158(1):111-122.e10. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(19\)41415-7/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(19)41415-7/fulltext). DOI 10.1053/j.gastro.2019.09.042

Buendia MA, Choksi YA, Hiremath G. Relapse of Eosinophilic Esophagitis on Dupilumab. *JPGN Reports* [Internet]. 2022 Nov 1 [acesso em 12 de setembro de 2023];3(4):e273–3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10158342/>. DOI 10.1097/PG9.0000000000000273

Patel N, Goyal A, Thaker A, Troendle D, Parrish C. A Case Series on the Use of Dupilumab for Treatment of Refractory Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* [Internet]. 2022 Aug 1 [acesso em 12 de setembro de 2023];75(2):192–5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35666881/>. DOI: 10.1097/MPG.00000000000003512

Gopinathan Gangadharan Nambiar, Rahhal R, Davis BP, Xiong Y, Donna Ann Cheung. Refractory Pediatric Fibrostenotic Eosinophilic Esophagitis Treated With Dupilumab. *PubMed* [Internet]. 2022 Nov [acesso em 12 de setembro de 2023]; 1;9(11):e00887–7. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36382335/>. DOI: 10.14309/crj.0000000000000887

Chawla K, Alabbas B, Sheth D, Papademetriou M. As Easy as EoE: A Novel and Effective Multidisciplinary Approach to Care of Patients with Eosinophilic Esophagitis in the Age of Biologics. *Digestive Diseases and Sciences* [Internet]. 2020 Aug 1 [acesso em 12 de setembro de 2023];65(8):2196–202. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32519139/>. DOI: 10.1007/s10620-020-06366-4

Syverson EP, Rubinstein E. Real World Experience With Dupilumab in Eosinophilic Esophagitis in Children and Young Adults at a Tertiary Care Pediatric Medical Center. *JPGN reports* [Internet]. 2022 May 1 [acesso em 12 de setembro de 2023];3(2):e180. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37168913/>. DOI: 10.1097/PG9.0000000000000180

Castro K, Arostegui D, Schwarz S, Gandhi S, Peshimam J, Rabinowitz S, et al. Histologically Remarkable Eosinophilic Esophagitis Responsive to Dupilumab in a Gastrostomy Tube-Dependent Pediatric Patient on Amino Acid Formula. *JPGN reports* [Internet]. 2022 Nov 1 [acesso em 12 de setembro de 2023];3(4):e250. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37168474/>. DOI 10.1097/PG9.0000000000000250

Hamilton JD, Harel S, Swanson BN, Brian W, Chen Z, Rice MS, et al. Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic, allergic diseases. *Clinical & Experimental Allergy* [Internet]. 2021 Jun 26 [acesso em 12 de setembro de 2023];51(7):915–31. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34037993/>. DOI: 10.1111/cea.13954

Beveridge C, Falk GW. Novel Therapeutic Approaches to Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology & hepatology* [Internet]. 2020 [acesso em 12 de setembro de 2023];16(6):294–301. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8132706/>

Lucendo AJ, López-Sánchez P. Targeted Therapies for Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy* [Internet]. 2020 Aug



1 [acesso em 12 de setembro de 2023];34(4):477–93. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32472465/>. DOI: 10.1007/s40259-020-00427-w

Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, et al. Effect of Six-Food Elimination Diet on Clinical and Histologic Outcomes in Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2006 Set [acesso em 10 de setembro de 2023];4(9). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16860614/>. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.05.026

Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 Jan [acesso em 30 de agosto de 2023];154(2):319-332.e3. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5794619/>. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.067

Nhu QM, Moawad FJ. New Developments in the Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Current Treatment Options in Gastroenterology* [Internet]. 2019 Feb [acesso em 29 de agosto de 2023];17(1):48–62. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6519728/>. DOI: 10.1007/s11938-019-00216-7